Cardiotoxicité

Première cause de mortalité par tentative de suicide. Attention on est en secret partagé. Danger de communiquer ce cours aux autres (Livre : Suicide mode d'emploi).
Peut être lié aux médicaments cardiologique et hors cardiologie

Soit atteinte fonctionnel comme trouble du rythme ou de la contraction(souvent aiguë) soit morphologique comme les myocardites ou cardiomyocardites(souvent chronique).
Mécanisme direct ou indirect.

Très nombreux médicaments, drogue (cocaïne, morphine, éthanol), environnementaux (organophosphorés, CN, CO, solvant chloré et plantes (digitale, colchicine, if..).

Rappel physio :
QT intérêt diagnostic. Onde P (dépolarisation auriculaire), onde T (dépolarisation ventriculaire), QRS (repolarisation ventriculaire).

Médicaments ayant un effet cardiotoxique.

Médicament	Exemple	Effet
Stimulant adrénergique	Direct : ergotamine / dobutamine/ catécholamines Indirects : éphédrine/ amphétamines / cocaïne (+ troubles morphologiques avec amphétaminiques)	
Béta bloquant		Bradycardie et BAV
Antihypertenseur centraux	Clonidine (bradycardie)	↓ tonus sympa
Antiarythmique	Classe I : quinidine/lidocaine	↓ courant Na rapide
Glucoside cardiotonique		Inhibiteur pompe ATP
Antagoniste Ca		Bloque canaux Ca lents
Bloque canaux K	Terfénadine	Allongement QT
Psychotrope	Quinidine like : ADTC. Hypertension : IMAO	
Métaux	Strontium, baryum	Agit sur canaux Ca
Hydrocarbure halogéné	Chloroforme, CCl4	Sensibilisation arythmie

Troubles Fonctionnels

Rythme

Trois types de troubles du rythme : Anomalie de l'automatisme, trouble de la conduction, sensibilisation aux arythmies

Anomalie de l'automatisme
Perturbation des canaux ioniques : sodique, calcique ou potassique.
Apparition de foyer ectopique ou modification des nœuds.

- Blocage des Canaux sodiques

Effet stabilisant de la membrane ! QRS élargies, et parfois QT plus long.
↓ vitesse maximal d'ascension, l'amplitude du PA, vitesse de dépol lente, entrée Ca en phase 2.
↑ seuil de dépolarisation rapide, sortie par pompe Na/Ca.
→ Chromotrophe, dromotrophe, inotrophe -. Proarythmogène (allonge QT, ré-entrée), vasodilate.
Surtout Antidépresseur polycyclique (amitriptyline) et antipaludéen (chloroquine, quinine). Aussi bêta-bloquant, anti-arythmique de classe 1 mais on si attend. Antalgique (dextropropoxyphène : stabilisant de membrane), stupéfiant (cocaïne), anti-épileptique, neuroleptique (thioridazine).

Dans les formes graves : neurologique par coma convulsif (ADTC coma retardé), pulmonaire par SDRA retardé à hémorragie alvéolaire, hyperkaliémie, choc cardiogénique.
Orientation diagnostic : chloroquine par syndrome neuro-sensoriel (oculaire), ADTC par syndrome anticholinergique, bêta-bloquant par bradycardie marquée, cocaïne par syndrome adrénergique.

- Blocage des Canaux Calciques

25% de mortalité avec vérapamil, les autres moins.
Entraine Hypotension, bradycardie, BAV, arrêt cardiaque.

- Blocages des Canaux Potassiques (HERG)

Syndrome QT long. Ikr et s pour courant ionique (I) potassique (k) rentrant (r) ou sortant (s).
Canaux potassiques codés par gène HERG.
Blocage causé par antihistaminique Terfénadine, retiré mais à l'époque utilisé chez femme enceinte.
Aussi astémizol, neuroleptique (serindol) et à plus faible dose l'érythromycine.

La terfénadine cause des arythmies et des torsades de pointe, elle est métabolisé en métabolite actif (féxofénadine) qui a des effets antihistaminique. Donc interaction avec kétoconazol, TAO, érythromycine, jus de pamplemousse et autres inhibiteurs du CYP3A4.

ERG : trouble de la repolarisation. Prolonge PA et réactive canaux Ca.
Neuroleptique, anti-arythmique et divers (terfenadine, fluoroquinolone).
Le QT est un biomarqueur d'évaluation de la toxicité. Faire attention aux facteurs de risque (femme, hypokaliémie, bradycardie).
Maintenant tous les molécules en pré-clinique sont évaluées pour le QT. Car risque torsade de pointe. Effet toxique du à surdosage de produit non prévu.

- Torsade de pointe

Tachycardie ventriculaire brève mais risque de fibrillation.
Arythmiques : type 1A quinidine, type 1C flécaïnide, type 3 amiodarone sotalol.
Psychotrope : thioridazine, halopéridol, ADTC.
Antihistaminique : terfénadine, astémizole
Antibiotique : érythromycine, spiramycine, pentamidine.
Divers : corticostéroïde, diurétique hypokaliémiant, vasopressine, atropine, prépulsid, isoproténol.

Trouble de la conduction
Anomalie dans la propagation de la dépolarisation.

Entraine : BAV, bloc des branche, ré-entrée, syndrome QT long, torsade de pointe.
Dosage régulier des digitaliques chez un patient. Digitalique à forte dose peuvent causer cela.

Sensibilisation aux arythmies
CHCL3/amine vasopressive.
Les hydrocarbures aliphatiques réagissent avec les amines vasopressive pour déclencher des phénomènes d'arythmie. Exemple du chloroforme plus utilisé.

Digitalique ont un risque toute seule. Si en plus hypokaliémie alors liaison digitalique sur récepteur Na/L ATPasique aboutit à fibrillation ventriculaire.
Toute diarrhée excessive ou vomissement pouvant induire perte K peu nécessité baisse de dose.

Contraction cardiaque
Par action sur le SNA
Stimulation parasympathique : innerve tissu nodal. Ach. Vagomimétique :
Bradycardie, ↓ force contraction auriculaire et ↓ vitesse de conduction. Inverse si anti-cholinergique.
Stimulation sympathique : innerve tout le myocarde. Noradrénaline. β-adrénergique :
Tachycardie, ↑ force contractile, rythme et vitesse de conduction.

Modification de la force contractile
Modification du métabolisme énergétique cardiaque.
Perturbation des mouvements de Ca intracell : Plomb.
Inhibition activité ATPasique de la myosine : Halothane.

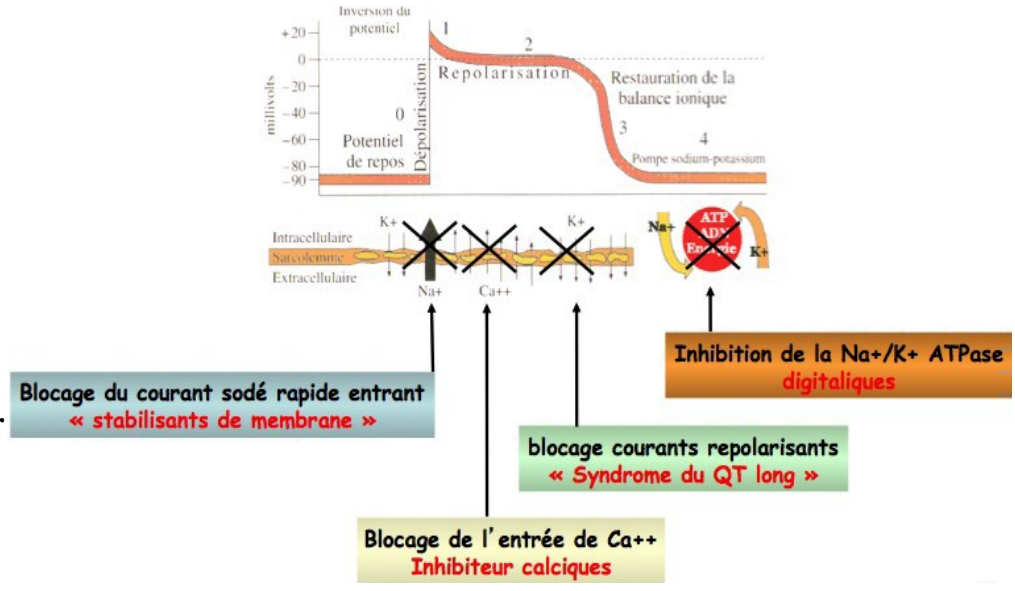
Troubles morphologiques

Myocardite, non dose dépendant. Toxicité chronique.
Anticancéreux. (anthracycline, 5FU), induit nécrose stress ox (ischémie).
Entraine modification du muscle cardiaque. Cardiomégalie : dilatation
Origine toxique
Médiatr : modification des valves cardiaque. Les autres : cœur rongé par stress ox.
Plusieurs médicaments meme type de trouble

Medicament dangereux
Molécule cardiologique danger mais prescrit par cardiologue donc le patient le sait et fait gaffe alors que les autres médicaments non. (inadvertence ou suicide → sequelles importantes)

Mécanisme d'action des principales classes de cardiotoxique
Super schéma !

Si vous avez compris ce schéma, vous avez compris le cours ^^.
A utiliser sans modération.



Mécanisme d'action des principales classes cardiotoxiques

Mécanisme Pharmacologique initial

Glucoside cardiotonique :Digitalique

Blocage des effet repolarisant par blocage de la NaK atpase, s'associe à syndrome QT long.
Nombre faible en incidence. Existe suivi du produit, antidote.
Moins de cas mortel mais quand meme grave (20% mortalité).
Faible index thérapeutique. 2-3 mg chez adulte donc erreur chez enfant ou IR (vieux).
Choix de molécule entraine différence t ½ donc intox et sa suivi diffèrent.

	digitoxine	digoxine
absorption digestive	100 %	80 %
liaison aux protéines	90 %	30 %
demi-vie	5 à 8 j	36 h
volume distribution	0,56 l/kg	5,6 l/kg
métabolisme	80 %	20 %
élimination	urinaire et fécale	urinaire

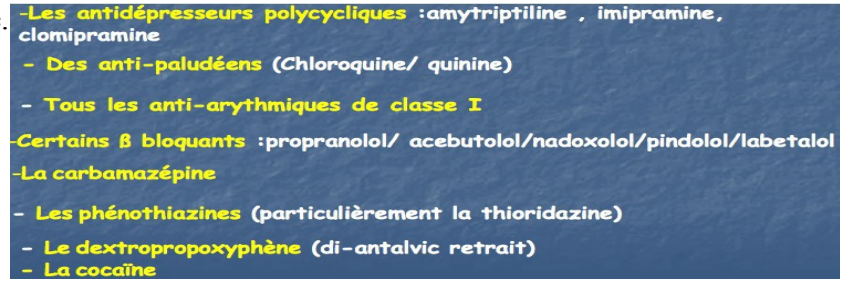
Phase 1 : inhibition NaK ATPase → ↑Na → inversion de l'échangeur 3Na-Ca à coté.
Phase 2 : inversion NaCa → ↑ Ca. Donc ↑ Na et Ca = intox. Inotrope et bathmotrope-, chronotrope et dromotrope +. → trouble automatisme (foyer ectopique) et conduction (ré-entrée). Phénomène de cupule digitalique (sous décalage ST) signe le surdosage.
Effet cardiaque sont retardé (>6h) mais → bradycardie sinusale, BAV, Tach et fibrillation ventriculaire.
Effet extra-cardiaque précoce :
1) digestif (Nausée Vomissement Diarrhée, douleur, anorexie)
2) Neuro-sensoriel (importance car signe intox!) (Vision coloré en Jaune, vertige, céphalée).
3) complications neuro-psy (myalgie, agitation, confusion, angoisse.. interindividualité. HyperK.
Facteur de gravité : >60ans, homme, dyskaliémie, IR (½vie ↑ encore plus), BAV.
Concentration ≠ pronostic.

Traitement. (les deux premiers surtout en prévention chez le patient traité par digitalique)
Évacuateur : en précoce, lavage gastrique, charbon actif (↓ cycle entéro-hépatique).
Épurateur : extra rénale inefficace sauf pour hyperkaliémie.
Symptomatique : hydroélectrolytique, anti-arythmique (atropine si bradycardie, lidocaine si ventriculaire), entraînement électrosystolique ou EES (pacemaker).
Spécifique : Immunothérapie anti-digitalique. Si pas dispo : EES et anti-arythmique.
Digibind. 20Flacon si aigue, 6 si surdosage. Q $_{mg}$ = [digitaliques] $_{ng/ml}$ x Vd $_{l/kg}$ x P $_{kg}$ x 10^{-3}.
Libère NaK, délie des protéines plasmatiques, élimination urinaire en complexe immun.

Anti-arythmique

Surdosage : trouble du rythme et arrêt cardiaque. Effet stabilisant de membrane (courant ionique de départ ne passe plus). Blocage canaux Na rapide. Arrêt total.
Décès 20-25%.
Lors de surdosade, effet stabilisateur de membrane constant.
NE Pas traiter intox à stabilisateur de membrane (antipaludéen, antidépresseur) par un anti-arythmique classique : effet majoré.

Plus grave : antidépresseur, antipaludéen, anti-arythmique.
Tout est négatif (chrono, dromo...) et VD donc traitement n'arrive pas si on IV.


-Les antidépresseurs polycycliques :amytriptiline , imipramine, clomipramine
- Des anti-paludéens (Chloroquine/ quinine)
- Tous les anti-arythmiques de classe I
-Certains ß bloquants :propranolol/ acebutolol/nadoxolol/pindolol/labetalol
-La carbamazépine
- Les phénothiazines (particulièrement la thioridazine)
- Le dextropropoxyphène (di-antalvic retrait)
- La cocaïne

Clinique : trouble CV (État de choc cardiogénique +/-vasoplégique. Troubles conductifs et du rythme. Trouble respiratoire, neuro, métabolique (acidose mixte et dyskaliémie). Délais rapide (<6h).

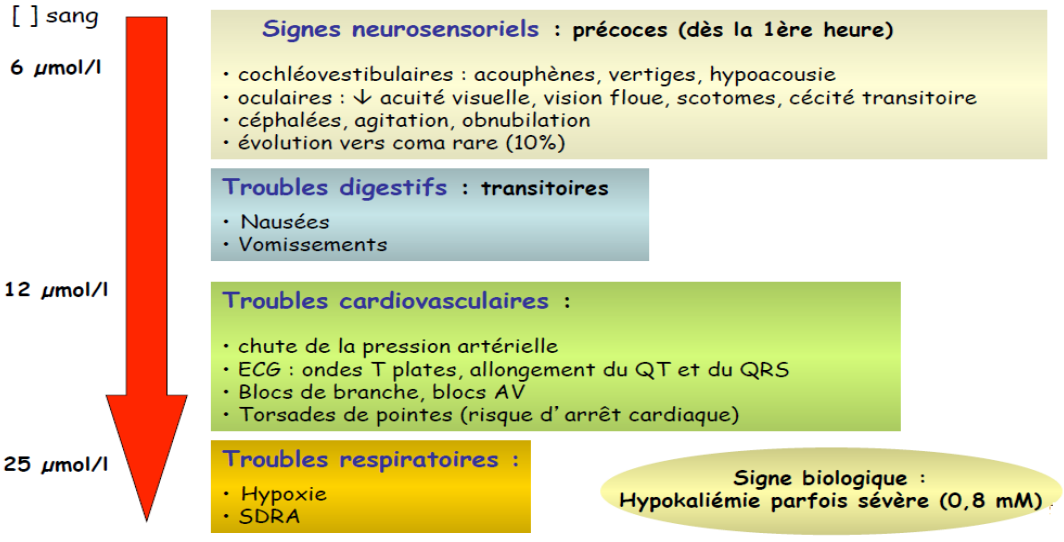
Traitement
Si précoce : évacuateur (lavage gastrique, charbon actif).
Symptomatique : traiter les canaux Na par sel de Na MOLAIRE donc très concentré.
Catecholamine pour le collapsus malgré Na.
EES le plus vite possible car vasodilatation rapide.
Glucagon a des effets sur surdosage des bêta-bloquants.
Épuration extra-rénale.
Possible utilisation d'assistance circulatoire ou ECMO. Pas a toujours utiliser, que grave et en précoce. Pas tous les labo, cher, et il peut arriver plusieurs patients en meme temps en aient besoin..

Autre médicaments
Antipaludéen (Chloroquine)
Gros conditionnements car voyage long, facilité d'obtention (liste2), dose tox 2g, 25mg/kg enfant.
Absorption : rapide et complète 1-3h.
Distribution : Vd>100L/kg.
T ½ : 4-5J.
Métabolisation : N déalkylation.
Élimination : Rénale, lente (présent 100J après ingestion).
Identification dans urine par autofluorescence des urines (pas confondre avec traitement anticancéreux (antracycline) ou antibiotique type quinolone).

Mécanisme d'action : c'est un stabilisateur de membrane !! Faire le schéma.
Effet chronotrope et inotrope -, proarythmogène, vasodilatateur.

Effet oculaire avant la cardiotox sont importants. (chloroquine, digitalique,..)

Facteur de gravité :
Dose ingéré>4g.
PAS <10.
QRS> 100msec.


[ ] sang
6 µmol/l
12 µmol/l
25 µmol/l
Signes neurosensoriels : précoces (dès la 1ère heure)
· cochléovestibulaires : acouphènes, vertiges, hypoacousie
· oculaires : ↓ acuité visuelle, vision floue, scotomes, cécité transitoire
· céphalées, agitation, obnubilation
· évolution vers coma rare (10%)
Troubles digestifs : transitoires
· Nausées
· Vomissements
Troubles cardiovasculaires :
· chute de la pression artérielle
· ECG : ondes T plates, allongement du QT et du QRS
· Blocs de branche, blocs AV
· Torsades de pointes (risque d' arrêt cardiaque)
Troubles respiratoires :
· Hypoxie
· SDRA
Signe biologique :
Hypokaliémie parfois sévère (0,8 mM)

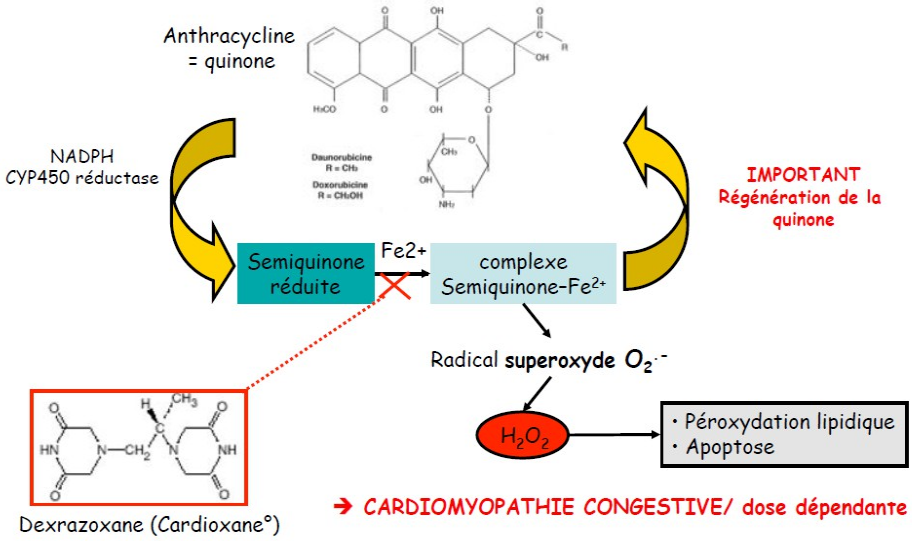
Traitement
Évacuateur lavage gastrique et charbon actif. Épurateur : inefficace.
Symptomatique : adrénaline (cardiotonique). Sel molaire de Na (lactate ou bicarbonate) si trouble conduction. KCl si hypokaliémie. Ventilation mécanique + oxygénothérapie
Spécifique : « antidote » : diazepam, on sait pas pourquoi mais marche.
QRS : montre stabilisant de membrane. Si majeur : ajouter assistance respiratoire

Anti histaminique
Terfénadine
Il a répété ce qu'il avait dit au premier cours sur la terfenadine. Attention si on prend un verre de pamplemousse → concentration de terfenadine multipliée par 5.

Mécanisme par interaction non spécifique avec composant endogène

Atteinte lésionnelle : toxicité chronique (nécrose, fibrose, stress oxydant) des années après.

Anthracyclines (Anticancéreux)
Patient meure du traitement et pas du cancer. 20% si mal suivi.
ERO.
Stress oxydant se régénérant tout seul.



Cardiotox majeur : 500mg/m² cumulé (attention autre anticancéreux).
Dose 60-75 mg/m²/21J donc max atteint en mois.

Dexrazoxane bloque fer qui catalyse réaction → ↓ cardiotox.
Toxicité cumulative
Aiguë:trouble de repolarisation. Allongement QT.
Subaiguë : pericardite.
Chronique : IC congestive (des années après).

Toxicité cardiaque dérivés Amphétamines
Médiator : confusion avec adjuvant pour diabète et anorexigène amphétaminique. Valvulopathie.
Même société plein de dérivé amphétaminique retiré du marché pour cardiotoxicité et ils ont tous comme métabolite toxique la norfenfluramine, le mediator aussi.

Toxicité cardiaque de l'éthanol
Cardiomyopathie congestive. Cardiomégalie, fibrose (←acétaldéhyde ←stimulation CYP).
Consommation alcool >90mg pendant 5ans → Apoptose → ↓ capacité contraction myocyte → hypertrophie myocyte (réactionnelle) → 15ans consommation → IC.

Toxicité cardiaque Allylamine (industrie)
Métabolite toxique : Acroléine. Stress oxydant : lipoperoxydation membranaire. Thioloprive.

Mécanisme immunoallegique
Très rares et forme Ac « anti cœur ».

Exploration biologique

Fonctionnelle : ECG (QT, QS), echo cardiaque, mesurer FEV, biopsie endomyocardite pour fibrose.

Biomarqueur ischémie et nécrose cardiaque :
LDH, ASAT, CPK, troponine (I et T spécifique et précoce), BNP ou NT-proBNP (témoin atteinte ventriculaire. Stress myocardique sans nécrose).

Traitement

Épurateur/ évacuateur : charbon actif (2h), épuration extra-rénale limité car souvent liposoluble.
Symptomatique:électrolytique : ventilation assisté et incubation pour détresse. Remplissage vasculaire, alcalinisation si acidose métabolique. Catécholamine. Sel molaire de Na !!
Spécifique : rien pour la plus part. Sauf Ac anti-digitalique. Ac anti-glucagon. Assistance réspo.